心理科学进展　2019, Vol. 27, No. 2, 268–277
Advances in Psychological Science　DOI: 10.3724/SP.J.1042.2019.00268

条件性恐惧记忆消退的提取干预范式及其作用的神经机制*

曹杨婧文　李俊娇　陈　伟　杨　勇　胡琰健　郑希付

(华南师范大学心理学院; 华南师范大学心理应用研究中心;
广东省心理健康与认知科学重点实验室, 广州　510631)

摘　要　基于记忆再巩固理论的恐惧记忆提取干预范式被证明可以有效消退恐惧记忆, 能克服传统消退容易复发的缺点。该范式通过单独呈现条件刺激激活原有恐惧记忆, 使记忆重返不稳定状态, 随后在再巩固时间窗内实施干预则能改写原有记忆。目前该范式起作用的神经机制尚不明确, 本文在现有的人类研究和动物研究基础上, 总结了杏仁核、前额叶和海马三个脑区在提取干预过程中的作用, 以及该领域研究的争议点, 为之后的研究提供思路。

关键词　条件性恐惧; 记忆再巩固; 提取干预
分类号　B845

传统的记忆巩固理论认为新形成的记忆在初期不稳定, 但一旦巩固下来, 就不易受到破坏或改变。然而经研究发现, 记忆还存在再巩固的过程, 即记忆的形成不是一次性的, 已巩固的记忆被激活后会重新回到不稳定状态, 而只有新的蛋白质合成才能使得记忆再次稳定下来, 即所谓的记忆再巩固过程, 整个过程大概持续6个小时(Dudai, 2004; Nader, 2003; Nader, Schafe, & Doux, 2000; Sara, 2000; Schiller et al., 2010)。这为破坏、改写或者擦除创伤性记忆, 进而治疗相关负性情绪障碍带来了曙光。基于记忆再巩固的理论, 近年来出现了条件性恐惧记忆的提取干预范式, 其原理在于: 激活已经巩固的恐惧记忆后, 在记忆再巩固时间窗(reconsolidation window)内, 通过药物、行为等手段干预破坏记忆再巩固过程, 以达到改变原有恐惧联接或记忆更新的目的, 从而有效阻止恐惧复发(Schiller, Kanen, Ledoux, Monfils, & Phelps, 2013)。大量实验证明了提取干预范式在消除恐惧记忆以及阻止恐惧返回方面的有效性(Agren et al., 2012; Li et al., 2017; Liu et al., 2014; Monfils, Cowansage, Klann, & Ledoux, 2009; Schiller et al., 2013; Schiller et al., 2010; Soeter & Kindt, 2015; Zeng et al., 2014), 但也有一些研究对该范式的效果提出了质疑(Costanzi, Cannas, Saraulli, Rossi-Arnaud, & Cestari, 2011; Goode, Holloway-Erickson, & Maren, 2017; Chan, Leung, Westbrook, & Mcnally, 2010)。基于提取干预范式在消退恐惧记忆上的优势, 以及在创伤后应激障碍(Post-Traumatic Stress Disorder, PTSD)、焦虑障碍(Anxiety Disorder)等临床疾病治疗上的前景, 近年来该领域的研究不断涌现, 但其背后的神经机制尚不明晰。本文将从人类研究和动物研究两方面, 回顾和总结提取干预范式作用于恐惧记忆消退的神经机制。

1　条件性恐惧的传统消退范式

条件性恐惧记忆模型能够阐明PTSD动物对恐惧性刺激的情绪记忆编码过程, 因此常被用来研究恐惧记忆的获得、保持与消退过程(Kim & Jung, 2006; 安献丽, 郑希付, 2008)。该范式以巴甫洛夫的条件反射为基础, 首先对动物进行厌恶性刺激(非条件刺激, unconditioned stimulus, US,

收稿日期: 2018-04-10
* 国家自然科学基金项目(31371057), 国家社会科学基金重大项目(14ZDB259), 广东省自然科学基金项目(2014A030310303), 幸福广州心理服务与辅导基地资助。
曹杨婧文和李俊娇为共同第一作者。
通信作者: 郑希付, E-mail: zhengxifu@m.scnu.edu.cn

如电击、噪音)与中性刺激(条件性刺激, conditioned stimulus, CS, 如声音、灯光或环境)进行匹配训练(CS–US), 之后当动物再接触这个 CS 时, 便会表现出条件性恐惧反应。而当条件性线索反复单独呈现, 却不匹配 US 时, 动物先前习得的对 CS 的条件性恐惧反应会逐渐消失(CS–no US), 这便是条件性恐惧的传统消退范式——消退训练的原理。临床上针对创伤后应激障碍、恐惧症等患者的暴露疗法, 即以消退训练为其基本原理(Hofmann, 2008)。

尽管动物对 CS 的恐惧反应能够通过消退训练得到抑制, 但这种已被抑制的条件性恐惧反应在多种情况下可能被重新诱发, 如续新(renewal)、快速重新获得(reacquisition)、自发恢复(spontaneous recovery)、重建(reinstatement)等(Myers & Davis, 2002)。传统的消退并没有改变之前已有的条件性恐惧记忆(CS–US), 而是形成了一种新的消退记忆, 即抑制性记忆(CS–noUS), 两者相互竞争(Bouton, García-gutiérrez, Zilski, & Moody, 2006), 个体的行为表达是两种记忆痕迹竞争的结果。因此消退后的记忆容易复发, 这也是使用暴露疗法进行临床治疗的主要问题。如何更好更持久地消退恐惧记忆, 一直是研究者们关注的热点(曾祥星, 向燕辉, 杜娟, 郑希付, 2014)。

2　条件性恐惧的提取干预范式

近年来, 记忆再巩固理论再次回到研究者们的视野, 为解决恐惧消退存在的问题提供了新的思路。记忆再巩固理论认为, 当记忆线索出现时, 记忆有可能被重新激活(即提取)进入不稳定状态, 而对新信息再次表现出敏感。记忆的再巩固并不是记忆巩固的重复, 记忆巩固仅发生在首次学习之后, 而记忆再巩固则发生在已巩固的记忆被激活之后, 即两者之间存在时间上的分离。除此之外, 参与两个阶段的核团和分子存在特异性, 即两者在神经机制上也有所区别(吴艳, 李勇辉, 隋南, 2009; 曾祥星, 杜娟, 王凯欣, 郑希付, 2015)。

提取已巩固的恐惧记忆会引发两种近乎对立的过程: 再巩固和消退。如果提取线索达到某些条件, 原先的恐惧记忆会充分激活并去稳定(destabilization)。研究证明记忆被重新提取后, 通过在再巩固的时间窗里对不稳定的记忆进行药理学的干预, 能抑制再巩固过程所需蛋白质的合成, 而该记忆在随后的测试中则不能被提取, 这表明记忆可能已被擦除或被持久抑制(Duvarci & Nader, 2004; Nader et al., 2000; Sara, 2000)。因此, 通过给予药理制剂去调控参与记忆再巩固的神经分子, 可以改变记忆痕迹的分子组成, 阻断记忆的再巩固, 消退对 CS 的恐惧反应。Kindt, Soeter 和 Vervliet (2009)首先对人类被试在记忆再巩固阶段使用 β 受体抑制剂心得安(Propranolol)进行干预, 成功消退了恐惧记忆。

因为大部分阻断再巩固的药物对人体有潜在的伤害, 所以不能轻易应用于临床病人。心得安等药物对人类虽然不具有毒性, 但是如果能用非药物的方式达到类似的效果, 则更具有优势。故研究者们开始探索使用非药物的行为干预手段破坏原始记忆的可能性。Monfils 等(2009)首先在动物身上使用行为干预即消退训练, 其在再巩固时间窗内应用行为消退成功破坏了恐惧记忆, 阻止了恐惧记忆的自发恢复和重建; 而在再巩固时间窗之外则无破坏记忆的效果。

Schiller 等(2010)随后将提取后实施行为消退的范式——提取消退范式, 应用于人类, 结果显示原始恐惧成功消退而且没有出现复发, 其效果持续一年以上。该研究呈现了一个标准的三天的研究范式: 第一天为条件性恐惧习得阶段; 第二天为记忆提取–消退阶段, 先通过呈现一个独立的提取试次——不跟随电击的 CS+, 激活原有的恐惧记忆使之进入再巩固, 10 分钟后, 即在再巩固时间窗之内进行消退训练, 即呈现一系列 CS 而不跟随电击; 第三天为恐惧复发测试阶段。

该发现表明, 在再巩固的时间窗里使用行为方式改写情绪性记忆是可行的, 且能更为安全地阻止人的条件性恐惧反应的复发, 具有很好的临床应用前景。有研究者将该范式用于声音引起的负性记忆消退, 也得到了一致性结果(Oyarzún et al., 2012)。也有人比较了行为干预和药物干预两种方式, 发现两者在消退恐惧记忆上的效果是类似的(Ferrer Monti et al., 2017)。我们实验室是国内最早引入提取消退这一再巩固行为干预范式的实验室之一, 并对提取消退范式的边界条件进行探索。我们的研究表明, 提取消退范式可以成功消退恐惧记忆并阻止复发(Li et al., 2017; Zeng et al., 2014; 陈伟 等, 2018; 庄楚群 等, 2017)。虽然陆续有一些实验室验证了提取消退范式的作用(Agren

et al., 2012; Monfils et al., 2009; Schiller et al., 2010)，但是目前对于行为干预的提取消退范式的有效性仍存在一些争议(Costanzi et al., 2011; Kindt & Soeter, 2013; Chan et al., 2010)。

提取的记忆是否能进入再巩固有赖于原始记忆和记忆提取的条件，即所谓的记忆再巩固的“边界条件” (Elsey & Kindt, 2017a; Sevenster et al., 2013)。现有研究表明，这些边界条件包括原始记忆的强度、提取线索呈现时间、提取线索的类型，以及预期错误等(Beckers & Kindt, 2017; Besnard, Caboche, & Laroche, 2012; Sevenster et al., 2013)。特别是在记忆提取阶段，操作程序上的细微差别都会影响到是否能成功激活记忆进入不稳定状态，从而决定了最终能否成功消退记忆并阻止复发。因而探讨记忆再巩固的边界条件研究目前成为提取干预范式研究的重点与热点问题。而对提取干预范式的神经机制的研究，能促进对记忆再巩固过程的认识，从而推进对再巩固边界条件的研究。

3 恐惧记忆提取干预范式的神经机制：人类研究

3.1 杏仁核

杏仁核是形成消退记忆的必不可少的脑区，恐惧记忆的形成和消退都依赖于杏仁核的参与，但是这并不意味着消退就一定擦除了恐惧记忆在杏仁核上的痕迹。Agren 等(2012)将 22 名被试分为两组，实验组在再巩固时间窗内进行消退，对照组在再巩固时间窗外进行消退(相当于传统消退范式)，结果发现对照组的被试在第三天杏仁核被激活并出现了恐惧的重建。相对于对照组，实验组的被试则有效地减少了由 CS 引起的杏仁核的激活并且抑制了之后恐惧的表达。他们团队在 18 个月后对之前的被试进行追踪，让被试再次完成快速重新获得测试。结果发现，和对照组相比，实验组的被试更少地出现恐惧返回的现象。与此同时，对照组第三天的杏仁核激活情况能够预测 18 个月后对照组恐惧记忆的返回情况(Björkstrand et al., 2015)。

Schiller 等(2013)的一项 fMRI 研究结果也证明了相对于控制组，进行提取干预的实验组在消退阶段能更好地减少杏仁核的激活。另一项研究表明，提取消退范式还可以消退临床患者的对蜘蛛的恐惧记忆，Johannes 及其同事利用提取消退范式使得蜘蛛恐怖症患者减少了对蜘蛛的恐惧，效果至少可以维持 6 个月；提取消退组相对于对照组更能够持续地抑制杏仁核的活动(Björkstrand et al., 2016, 2017)。这暗示了提取干预范式或许是以杏仁核为基础的，可以消退那些依赖于杏仁核的记忆。这和 Nader 等(2000)对大鼠的研究揭示的抑制基底杏仁核的蛋白质合成能成功阻止恐惧记忆的再巩固的结论，以及 Monfils 等(2009)等人提出的提取干预范式与杏仁核的可塑性有关的看法相吻合。

3.2 腹内侧前额叶

腹内侧前额叶皮层(ventromedial prefrontal cortex, vmPFC)被认为是情绪反应抑制的关键脑区，同时也参与到决策、自我控制、道德判断等任务中。vmPFC 在个体根据特定的社会情境控制和调节自己的情绪性反应过程中起着重要作用；在发育早期存在腹内侧前额叶缺陷的个体，在成年后会表现出反社会行为和道德判断功能损害(Boes et al., 2011)。

在 Schiller 及其团队的 fMRI 实验中，让被试于第一天习得以下规律：两个不同 CS+均匹配电击，一个 CS−不匹配电击。在第二天，其中一个 CS+会被提取，而另一个不被提取，这意味着只有提取的 CS+才可能经历再巩固过程，而未被提取的 CS+没有进入再巩固，只是进行了传统消退。对脑功能成像的数据进行分析发现，在恐惧消退过程的前半段，提取组相对于未提取组显著减少了 vmPFC 的参与。而且只有未被提取的 CS+在消退时涉及了 vmPFC 的参与，有提取的 CS+以及 CS−的 vmPFC 的参与较少。这似乎说明与传统消退范式不同，在提取消退范式中，vmPFC 参与的减少反而能更有利于消退，更能阻止恐惧记忆的自发恢复。除此之外，对杏仁核和腹内侧前额叶的功能连接分析发现，控制组两个脑区之间的功能连接强于提取消退组(Schiller et al., 2013)。Agren 等人(2012)的研究也表明，提取消退过程中 vmPFC 与杏仁核的匹配或联接是缺失的。这些研究结果说明提取消退和传统消退在消退过程中虽然都有杏仁核的参与，但是杏仁核可能参与不同的神经环路。有研究者指出部分前额叶的参与和持续性地减少条件性防御行为相关(Koenigs et al., 2008; Phelps, Delgado, Nearing, & Ledoux, 2004)，这暗示了减少 vmPFC 的参与或许能够改变消退或者是

暴露的本质, 从而更好地阻止之后的防御性反应。

如前文所提起的 vmPFC 的作用, 在提取消退过程中 vmPFC 参与的减少, 可能是削弱了 vmPFC 对杏仁核的监控和调节能力, 从本质上改变消退的性质, 更新了记忆。但是, 这一研究并不能说明 vmPFC 是区分提取消退和传统消退的特异性脑区。而且大脑中涉及监控调节能力的脑区不止一个, 例如负责认知监控、工作记忆和元认知的背侧前额叶皮质(dorsal prefrontal cortex, dPFC)等, 其作用同样值得探索。

Kroes 等人(2016)的研究可以视为对该问题的补充, 其实验表明, 在实施消退训练之前, 让被试口服心得安, 可以有效减弱恐惧反应并阻止恐惧复发。Kroes 等人发现, 在消退过程中, 背内侧前额叶皮质(dorsal medial prefrontal cortex, dmPFC)的激活程度不断降低, 其进一步推测该模式的作用机制是一方面通过降低 dmPFC 的激活而减弱了恐惧记忆的提取。

3.3　海马

海马和 vmPFC 以及杏仁核均有关联, 担任着调节恐惧表达的任务, 而且情境对恐惧消退而言是十分重要的, 而海马则与涉及环境线索的条件性恐惧相关(Orsini & Maren, 2012; Tovote, Fadok, & Lüthi, 2015)。

Milad 等(2009)在对创伤记忆保留的被试和那些成功消退创伤的被试进行记忆提取时发现, 相对于成功消退的被试, 那些未成功消退的被试在记忆被激活时海马区域的激活程度更低。在 Kroes 等(2016)的实验中, 利用在消退训练之前使用心得安来破坏记忆的再巩固, 实验结果发现, 随着被试对 CS+的恐惧逐渐减少, 海马区域被激活强度变得越高, 这说明海马或许能够提供一种“环境安全”的信号, 从而能够减少恐惧。但是在提取干预范式下, 对海马这一脑区探索的人类研究较少, 需要进一步探究海马在提取干预范式中扮演的角色。

3.4　其他脑区

根据 Foa 的情绪加工理论(Emotion Processing Theory, EPT)理论, 恐惧情绪得以缓解的两大必要条件, 一是恐惧的记忆要先被唤醒, 二是在记忆被唤醒之后要有新信息的出现(Foa & Kozak, 1986)。如前文所述, 提取干预范式存在一些边界条件, 而预期错误(prediction error)就是一个与新信息相关的至关重要的边界条件。在 Rescorla-Wagner 预期错误模型中, 由于原本预期会出现的 US 实际上没有出现, 这种对行为结果的期望与实际产生的结果之间的不匹配影响了 CS 的连接度(associability, 即进入新连接的能力) (Rescorla & Wagner, 1972)。近年来大量研究表明, 记忆提取阶段的预期错误是记忆能成功提取进入再巩固的关键(Asem, Schiffino, & Holland, 2015; Sevenster et al., 2013)。只有出现了预期错误(例如原来 CS+匹配电击, 现在不再匹配), 记忆才具有更新的动力, 如果没有预期错误, 则记忆为“仅提取”, 预期错误是记忆去稳定(destabilization)的必要条件(Beckers & Kindt, 2017; Elsey & Kindt, 2017b)。一般认为, 不同类型记忆的预期错误的神经信号存在差异, 例如奖赏学习记忆(reward-learning memory)、条件性恐惧记忆(fear conditioning memory)等。在正强化条件性学习(appetitive conditioning)模型中, 多巴胺信号和预期错误息息相关。尽管许多研究者认为在消退时使得负强化消失也是一种正强化条件性学习模型, 但是实际上, 在厌恶性条件学习中很难观察到多巴胺和预期错误的关系(Li & Mcnally, 2014)。对条件性恐惧而言, 腹侧纹状体(ventral striatum, vStr)的信号被认为能够反映预期错误的出现(Schiller, Levy, Niv, Ledoux, & Phelps, 2008)。为了验证预期错误在恐惧记忆提取干预中的作用, Kroes 等(2016)通过分析腹侧纹状体的激活强度和恐惧反应的皮肤电信号之间的关系, 发现消退过程中的 vStr 激活强度与第三天的恐惧自发恢复或重建没有显著相关。但是由于 Kroes 等人并没有直接设置预期错误, 只是分析了腹侧纹状体的激活程度, 而且因为实验中没有操纵预期错误, 该脑区的激活不能说明一定是由预期错误导致的。因此, 尽管行为研究已经证明预期错误在提取干预范式中的关键性作用, 但是预期错误开启记忆再巩固的神经机制仍是未知的。例如, 条件性恐惧记忆的预期错误信号体现在哪个脑区, 与恐惧消退或复发的关系怎样等等, 都还需要更多脑成像研究的探索。

4　恐惧记忆提取干预范式的神经机制: 动物研究

4.1　杏仁核

一般认为, 在传统的恐惧消退实验中, 中央

杏仁核在条件性恐惧的习得和表达上至关重要。而光遗传学的研究表明，在外侧杏仁核中存在着恐惧学习神经元和消退学习神经元的分离(Herry et al., 2008)。前文在以人类为被试的研究中也有发现杏仁核不同的部分或许在再提取干预过程中扮演了不同的角色，这在人类实验中是难以验证的，动物实验正好弥补了这一缺点。

Díaz-Mataix 的团队(2014)发现在提取之后在大鼠杏仁核中部注射蛋白质合成抑制剂茴香霉素(anisomycin)，能够阻止恐惧记忆进入再巩固。该实验通过改变提取阶段 CS−US 之间的时间间隔，证明了时间性的预期错误(Temporal Difference, TD)也可以开启记忆再巩固。并在提取后把大鼠分为四组，其中两组分别在外侧杏仁核和中央杏仁核部位注入茴香霉素，另两组为安慰剂组，分别在外侧杏仁核和中央杏仁核注入安慰剂。结果发现在外侧杏仁核被注入蛋白质合成抑制剂的小鼠在提取 24 小时之后的僵直反应显著低于其他三组。介于外侧杏仁核中的消退学习神经元只对消退了的刺激有反应，而且还与内侧前额叶(medial prefrontal cortex, mPFC)相连接(Orsini & Maren, 2012)。这似乎也说明了在提取干预范式中，无论是动物被试实验还是人类被试实验，杏仁核−vmPFC 神经环路所起的作用是一致的

此外，该实验发现这种由时间性预期错误开启的再巩固是依赖于外侧杏仁核而非中央杏仁核内蛋白质的合成。为了证明他们的结论，他们对提取导致的锌指蛋白 225 (zinc finger protein 225, zif268)的活性变化进行测量。Zif-268 能够很好地反映出由于恐惧记忆再巩固而引起的突触可塑性的变化。结果发现，相对于在大鼠的记忆未被提取以及仅用原始 CS−US 进行提取的两组而言，利用缩短 CS−US 之间时间间隔进行提取的小组，外侧杏仁核的 Zif-268 显著活跃于另外两组。研究者认为对厌恶刺激的预期错误的探测是触发杏仁核中厌恶刺激再巩固的基本机制。杏仁核或许参与了对预期错误的探测。这暗示了杏仁核会对不规律的时间变化或是预料之外的事情做出反应，并相应地显示出一些神经生理上的活动变化。

4.2 腹内侧前额叶

研究者使用动物模型，研究 vmPFC 在记忆提取过程中的作用。Quirk 等人的研究发现，vmPFC 这一脑区的损伤总体上对消退训练的学习没有影响，但是却影响了消退训练记忆的保持(Quirk, Russo, Barron, & Lebron, 2000)。Milad 和 Quirk (2002)进一步研究发现，对于那些没有接受过消退训练的大鼠而言，在呈现 CS 的同时，刺激其 vmPFC 区域，它的恐惧表达也减弱了，种种迹象表明，vmPFC 或许只是抑制了恐惧的表达。

边缘前皮层(prelimbic cortex, PL)作为 vmPFC 的一个亚皮层，是恐惧表达和复发的重要脑区，并不参与消退记忆的形成和巩固(Laurent & Westbrook, 2009)。Do-monte, Quiñones-laracuente 和 Quirk (2015)利用光遗传技术对大鼠的 c-Fos 细胞(早期立即基因的一种，用以标记该脑区是否被激活)进行研究发现，对恐惧记忆提取的神经环路会随着时间的变化而发生变化：在习得后早期(6 h)对大鼠的恐惧记忆进行提取，发现主要依赖于边缘前皮层−基底外侧杏仁核(PL-BLA, basolateral amygdala)环路，而随着时间的变化(24 h, 7 d)则会逐渐转向边缘前皮层−丘脑室旁核(PL-PVT, paraventricular nucleus of the thalamus)环路。这表明当恐惧记忆产生之后，检索恐惧记忆的大脑回路会随着时间推移发生改变。Penzo 等人(2015)进一步对这一机制进行了研究，发现 PVT 的神经元能对中央杏仁核区域储存恐惧记忆的神经元起作用，调控恐惧记忆的加工，这种活性来自于大脑的神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)。

在解剖上，边缘前皮层除了接受来自外侧杏仁核的投射，还接受来自海马与听觉皮层的投射，杏仁核与海马的共同投射使边缘前皮层区的神经元兴奋(Ishikawa & Nakamura, 2003)，提示边缘前皮层可能是通过整合来自不同区域的信号产生一段持续的反应。他们的研究也阐述了前额叶皮层在提取恐惧范式中的重要性。除此以外，该实验证明背侧丘脑中线(dMT)会影响习得较久(至少 24 h)后的提取，并促进恐惧记忆的保留。

4.3 海马

一般认为，短时记忆储存于海马，记忆经过巩固过程进入长期记忆之后即转移到大脑皮层。以往研究发现，对长时恐惧记忆直接进行消退无法达到令人满意的效果，而提取干预范式则有更好的效果(Schiller et al., 2010)，这可能是因为提取干预范式能够将长时恐惧记忆提取到短时记忆

中进行干预, 而传统消退范式并不能。

Debiec, Ledoux 和 Nader (2002)的一项研究表明, 依赖于海马的情境恐惧记忆在被提取后也可以通过被注射入海马的蛋白质合成抑制剂所破坏从而引起遗忘。该研究进一步发现, 即使是在习得后 45 天以后再进行提取, 遗忘效应依旧存在。这提示了对依赖于海马的记忆的重新激活引起了对海马的再次依赖。但是 Ishii 等(2012)的一项研究结果则表明提取后进行消退训练无法更新依赖于海马的情境条件性恐惧记忆。目前而言, 对于提取干预范式能否更新依赖于海马的记忆尚存争议。

Gräff 等人(2014)在对消退大鼠遥远恐惧记忆研究时发现, 提取干预这种治疗方法对减少遥远记忆束手无策。他们发现这是因为成功的提取干预范式会引起由组蛋白去乙酰化酶 2 (Histone Deacetylase 2, HDAC2)调节的海马部分神经元可塑性的变化, 但是这个过程在遥远记忆中是缺失的。在随后的实验中, 他们发现在再巩固时间窗内对海马区域注射 HDAC2 定向抑制剂能够消退遥远恐惧记忆。这至少说明 HDAC2 定向抑制剂能够在提取消退训练不足以更新记忆时起作用。

在上述动物实验中, 对于提取干预范式能不能更新依赖于海马的恐惧记忆存在矛盾的结果, 这可能是因为缺乏对提取干预范式的边界条件的探索, 导致有部分实验无法对原来的条件性恐惧记忆进行有效提取, 没有经历再巩固过程导致。同时也有可能是因为海马在消退学习中有着双重作用, 它既能抑制也能促进恐惧的表达。但是 Gräff 等人的实验提示我们, 在提取干预范式中, 海马这一脑区可能与遥远恐惧记忆有关。

5　总结与展望

无论是动物实验还是人类实验都显示, 条件性恐惧记忆的提取干预范式和传统消退范式之间的不同主要体现在前额叶皮层上, 目前发现的有腹内侧和背外侧前额叶皮层。毋庸置疑腹内侧前额叶在提取干预过程中起着重要的作用, 但是它是否是在条件性恐惧记忆中提取干预范式区别于传统消退范式的特异性脑区, 还有没有其他更重要的特异性脑区, 以及它和其他脑区是如何联系的等, 这些都还需要大量同类研究的验证和探索。再者, vmPFC 在提取过程中的作用也是值得探讨的。在今后的研究中, 我们还可以关注以下几个方面。

5.1　条件性恐惧记忆提取干预范式作用的神经环路研究

已有研究证明, 杏仁核−前额叶皮层环路在条件性恐惧的提取干预范式中起到了重要的作用(Schiller et al., 2013)。但目前关于神经环路的研究还局限在杏仁核−腹内侧前额叶环路, 而消退的过程还与诸多的脑区相关, 例如前扣带回(ACC)、腹侧纹状体(vStr)、尾状核(Caudate)、脑岛(Insular)、背外侧前额叶(dlPFC)等。Agren 等(2012)发现没有进入再巩固的对照组的杏仁核与脑岛、海马以及中线前扣带回功能连接强于成功进行了提取消退的实验组。很多 fMRI 研究都发现背侧前扣带回(dorsal Anterior Cingulate Cortex, dACC)的激活与条件性刺激有关(Cheng, Knight, Smith, Stein, & Helmstetter, 2003; Knight, Smith, Cheng, Stein, & Helmstetter, 2004; Milad et al., 2007; Morris et al., 1998; Sehlmeyer et al., 2011)。Fullana 和 Sehlmeyer 都发现无论在恐惧习得还是消退时, dACC 都会被激活(Fullana et al., 2016; Fullana et al., 2018; Sehlmeyer et al., 2009)。dACC 有可能是从前脑岛接受了被试的认知、情感以及身体状态的信号, 从而促进了自主行为反应的稳定(Critchley, 2009)。Fullana 等人的一项元分析研究发现脑岛也参与了消退学习(Fullana et al., 2018)。而且脑岛和前扣带回之间的强连接和负性反应状态(例如, 恐惧预期)的激活密切相关(Etkin, Egner, & Kalisch, 2011; Medford & Critchley, 2010)。

因而我们需要更多的完善脑区间功能连接和神经环路的研究, 澄清脑区间协同作用的机制, 为区分提取干预范式和传统消退范式提供更多的角度, 从而探讨提取干预范式的有效性的问题。另外, 目前研究主要探究的是提取之后的消退过程的神经机制, 缺少对提取过程的神经机制的探索。对提取过程的神经机制的探索有利于澄清提取干预范式的边界条件的作用机制。

5.2　条件性恐惧记忆再巩固边界条件的神经机制研究

如前文所述, 恐惧记忆提取后能否进入再巩固存在边界条件。我们认为, 可以大致将恐惧记忆再巩固的边界条件分为记忆本身条件和提取边界条件, 前者包括记忆本身的特性如记忆的强度、年龄等, 后者则强调在提取阶段的操作和实

验设置等条件，另外还包含记忆条件和提取条件的交互作用。Bsnard 等人发现提取试次所暴露时间的长短是决定引发记忆再巩固还是记忆消退效果的因素之一，而不同记忆条件对提取试次暴露的时间有不同的要求(Besnard et al., 2012)。此外，人类的久远记忆(remote memory)和强记忆(strong memory)难于进入再巩固，需要提取试次暴露更长的时间；而新近记忆易于进入再巩固，只需要较短的提取时间。研究发现对于短时记忆而言，较短时间的提取(1 s 和 4 s)使得记忆更容易被干扰，而没有提取或是过长的提取(30 s 或 3 min)反而会阻碍恐惧记忆的消退(Hu et al., 2018)。对于提取边界条件，Schiller 团队和 Kindt 团队都发现，提取的线索必须具备特异性，不能为 CS+和 CS−的共同特征线索。而且，不同的类型的记忆本身可能存在不同的提取边界条件，有实验发现复合线索刺激引发的条件性恐惧，采用复合线索中单个较强线索或者完整线索进行提取后消退时，效果最好(庄楚群 等, 2017)。我们对复合线索的提取消退进行进一步的研究发现，只有当提取时呈现的线索与原始恐惧线索有 2/3 的重合时，效果最好，这有可能是 2/3 的部分提取是能够产生预期错误，而又不引起过分恐惧的一个临界点(Li et al., 2017)。目前虽然诸多行为实验表明，预期错误是开启再巩固的必要条件，是提取消退的重要边界条件，但是我们课题组发现在对复合恐惧记忆进行提取消退时，提取阶段适当的预期错误才能使记忆进入再巩固过程，提取阶段没有预期错误或预期错误量过多都不能达到恐惧消退效果(陈伟 等, 2018)。目前关于预期错误在开启再巩固中作用的神经机制研究是比较匮乏的。对提取边界条件的一系列研究还多处于行为层面，要想知道这些边界条件是如何影响提取消退的，还亟需影像学机制和分子机制的研究，从多个层面上共同探索干扰再巩固模式阻止恐惧复发的作用本质。

5.3 条件性恐惧记忆提取干预范式的个体差异性研究

由于目前对提取干预的行为和神经机制的研究尚处在对基本问题的澄清上(例如到底有没有效果，在什么情况下有效果等)，因此探索个体间差异对其影响的研究较少。例如，特质焦虑水平不同的个体或具有不同性别、年龄、人格特征的个体，在使用提取干预范式的效果上有无差异，造成这种差异背后的原因是什么，影响传统消退效果的个性差异是否同样影响提取消退的效果等等，还缺少相应的研究。

5.4 不同类型记忆的提取干预范式作用的神经机制的研究

最后，条件性恐惧记忆包含不同的成分和类型，例如依赖于海马的恐惧记忆和依赖于杏仁核的恐惧记忆等。不同类型的恐惧记忆的消退可能存在不同的机制，在以后的研究可以对其进行区分比较，进一步深入对恐惧记忆消退本质的理解。提取干预范式被证明也能消退成瘾记忆(Germeroth et al., 2017; Reichelt & Lee, 2013; Xue et al., 2017; Xue & Lu, 2012; 李平, 王晓琴, 孙振武, 王功伍, 2018)。我们在之后的研究中，除了可以探讨不同类型条件性恐惧记忆的的区分比较之外，或许还可以增加对不同记忆类型的探讨，如奖赏记忆等和条件性恐惧记忆在再巩固的提取干预范式中神经机制的差异，以增加对记忆遗忘机制的探索。

参考文献

安献丽, 郑希耕. (2008). 创伤后应激障碍的动物模型及其神经生物学机制. *心理科学进展, 16*(3), 371–377.

陈伟, 李俊娇, 曹杨婧文, 杨勇, 胡琰健, 郑希付. (2018). 预期错误在复合恐惧记忆提取消退中的作用. *心理学报, 50*(7), 739–749.

吴艳, 李勇辉, 隋南. (2009). 记忆再巩固现象及其生物学机制. *心理科学进展, 17*(4), 699–705.

李平, 王晓琴, 孙振武, 王功伍. (2018). 药物成瘾记忆及其神经环路研究进展. *生物学杂志, 35*(1), 93–96+100.

曾祥星, 杜娟, 王凯欣, 郑希付. (2015). 记忆再巩固的时间动态性及其生物学机制. *心理科学进展, 23*(4), 582–590.

曾祥星, 向燕辉, 杜娟, 郑希付. (2014). 条件性恐惧记忆提取消退干预范式. *心理科学进展, 22*(3), 431–438.

庄楚群, 王文清, 胡静初, 张蔚欣, 王鹏贵, 郑希付. (2017). 提取-消退范式中复合刺激对恐惧消退的影响. *心理学报, 49*(3), 329–335.

Agren, T., Engman, J., Frick, A., Björkstrand, J., Larsson, E-M., Furmark, T., & Fredrikson, M. (2012). Disruption of reconsolidation erases a fear memory trace in the human amygdala. *Science, 337*(6101), 1550–1552.

Asem, J. S. A., Schiffino, F. L., & Holland, P. C. (2015). Dorsolateral striatum is critical for the expression of surprise-induced enhancements in cue associability. *European Journal of Neuroscience, 42*(5), 2203–2213.

Beckers, T., & Kindt, M. (2017). Memory reconsolidation interference as an emerging treatment for emotional disorders: Strengths, limitations, challenges, and opportunities. *Annual Review of Clinical Psychology, 13*(1), 99–121.

Besnard, A., Caboche, J., & Laroche, S. (2012). Reconsolidation of memory: A decade of debate. *Progress in Neurobiology, 99*(1), 61–80.

Björkstrand, J., Agren, T., Åhs, F., Frick, A., Larsson, E-M., Hjorth, O., ... Fredrikson, M. (2016). Disrupting reconsolidation attenuates long-term fear memory in the human amygdala and facilitates approach behavior. *Current Biology, 26*(19), 2690–2695.

Björkstrand, J., Agren, T., Åhs, F., Frick, A., Larsson, E-M., Hjorth, O., ... Fredrikson, M. (2017). Think twice, it's all right: Long lasting effects of disrupted reconsolidation on brain and behavior in human long-term fear. *Behavioural Brain Research, 324*, 125–129.

Björkstrand, J., Agren, T., Frick, A., Engman, J., Larsson, E-M., Furmark, T., & Fredrikson, M. (2015). Disruption of memory reconsolidation erases a fear memory trace in the human amygdala: An 18-month follow-up. *Plos One, 10*(7), e0129393.

Boes, A. D., Grafft, A. H., Joshi, C., Chuang, N. A., Nopoulos, P., & Anderson, S. W. (2011). Behavioral effects of congenital ventromedial prefrontal cortex malformation. *BMC Neurology, 11*, 151.

Bouton, M. E., García-gutiérrez, A., Zilski, J., & Moody, E. W. (2006). Extinction in multiple contexts does not necessarily make extinction less vulnerable to relapse. *Behaviour Research and Therapy, 44*(7), 983–994.

Chan, W. Y. M., Leung, H. T., Westbrook, R. F., & Mcnally, G. P. (2010). Effects of recent exposure to a conditioned stimulus on extinction of Pavlovian fear conditioning. *Learning and Memory, 17*(10), 512–521.

Cheng, D. T., Knight, D. C., Smith, C. N., Stein, E. A., & Helmstetter, F. J. (2003). Functional MRI of human amygdala activity during Pavlovian fear conditioning: stimulus processing versus response expression. *Behavioral Neuroscience, 117*(1), 3–10.

Costanzi, M., Cannas, S., Saraulli, D., Rossi-Arnaud, C., & Cestari, V. (2011). Extinction after retrieval: Effects on the associative and nonassociative components of remote contextual fear memory. *Learning and Memory, 18*(8), 508–518.

Critchley, H. D. (2009). Psychophysiology of neural, cognitive and affective integration: FMRI and autonomic indicants. *International Journal of Psychophysiology, 73*(2), 88–94.

Debiec, J., Ledoux, J. E., & Nader, K. (2002). Cellular and systems reconsolidation in the hippocampus. *Neuron, 36*(3), 527–538.

Díaz-Mataix, L., Tallot, L., & Doyère, V. (2014). The amygdala: A potential player in timing CS–US intervals. *Behavioural Processes, 101*, 112–122.

Do-monte, F. H., Quiñones-laracuente, K., & Quirk, G. J. (2015). A temporal shift in the circuits mediating retrieval of fear memory. *Nature, 519*(7544), 460–463.

Dudai, Y. (2004). The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annual Review of Psychology, 55*(1), 51–86.

Duvarci, S., & Nader, K. (2004). Characterization of fear memory reconsolidation. *Journal of Neuroscience the Official Journal of the Society for Neuroscience, 24*(42), 9269–9275.

Elsey, J. W. B., & Kindt, M. (2017a). Breaking boundaries: optimizing reconsolidation-based interventions for strong and old memories. *Learning and Memory, 24*(9), 472–479.

Elsey, J. W. B., & Kindt, M. (2017b). Tackling maladaptive memories through reconsolidation: From neural to clinical science. *Neurobiology of Learning and Memory, 142*, 108–117.

Etkin, A., Egner, T., & Kalisch, R. (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends in Cognitiveences, 15*(2), 85–93.

Ferrer Monti, R. I., Alfei, J. M., Mugnaini, M., Bueno, A. M., Beckers, T., Urcelay, G. P., & Molina, V. A. (2017). A comparison of behavioral and pharmacological interventions to attenuate reactivated fear memories. *Learning and Memory, 24*(8), 369–374.

Foa, E. B., & Kozak, M. J. (1986). Emotional processing of fear: Exposure to corrective information. *Psychological Bulletin, 99*(1), 20–35.

Fullana, M. A., Albajes-eizagirre, A., Soriano-mas, C., Vervliet, B., Cardoner, N., Benet, O., ... Harrison, B. J. (2018). Fear extinction in the human brain: A meta-analysis of fMRI studies in healthy participants. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 88*, 16–25.

Fullana, M. A., Harrison, B. J., Soriano-mas, C., Vervliet, B., Cardoner, N., Àvila-parcet, A., & Radua, J. (2016). Neural signatures of human fear conditioning: an updated and extended meta-analysis of fMRI studies. *Mol Psychiatry, 21*(4), 500–508.

Germeroth, L. J., Carpenter, M. J., Baker, N. L., Froeliger, B., Larowe, S. D., & Saladin, M. E. (2017). Effect of a brief memory updating intervention on smoking behavior: A randomized clinical trial. *Jama Psychiatry*, *74*(3), 214–223.

Goode, T. D., Holloway-Erickson, C. M., & Maren, S. (2017). Extinction after fear memory reactivation fails to eliminate renewal in rats. *Neurobiology of Learning and Memory, 142*(Pt A), 41–47.

Gräff, J., Joseph, N. F., Horn, M. E., Samiei, A., Jia, M., Seo, J., ... Tsai, L-H. (2014). Epigenetic priming of memory updating during reconsolidation to attenuate remote fear memories. *Cell, 156*(1–2), 261–276.

Herry, C., Ciocchi, S., Senn, V., Demmou, L., Müller, C., & Lüthi, A. (2008). Switching on and off fear by distinct neuronal circuits. *Nature, 454*(7204), 600–606.

Hofmann, S. G. (2008). Cognitive processes during fear acquisition and extinction in animals and humans: Implications for exposure therapy of anxiety disorders. *Clinical Psychology Review, 28*(2), 199–210.

Hu, J., Wang, W., Homan, P., Wang, P., Zheng, X., & Schiller,

D. (2018). Reminder duration determines threat memory modification in humans. *Sci Rep, 8*(1), 8848.

Ishii, D., Matsuzawa, D., Matsuda, S., Tomizawa, H., Sutoh, C., & Shimizu, E. (2012). No erasure effect of retrieval-extinction trial on fear memory in the hippocampus-independent and dependent paradigms. *Neuroscience Letters, 523*(1), 76–81.

Ishikawa, A., & Nakamura, S. (2003). Convergence and interaction of hippocampal and amygdalar projections within the prefrontal cortex in the rat. *Journal of Neuroscience, 23*(31), 9987–9995.

Kim, J. J., & Jung, M. W. (2006). Neural circuits and mechanisms involved in Pavlovian fear conditioning: A critical review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 30*(2), 188–202.

Kindt, M., & Soeter, M. (2013). Reconsolidation in a human fear conditioning study: A test of extinction as updating mechanism. *Biological Psychology, 92*(1), 43–50.

Kindt, M., Soeter, M., & Vervliet, B. (2009). Beyond extinction: Erasing human fear responses and preventing the return of fear. *Nature Neuroscience, 12*(3), 256–258.

Knight, D. C., Smith, C. N., Cheng, D. T., Stein, E. A., & Helmstetter, F. J. (2004). Amygdala and hippocampal activity during acquisition and extinction of human fear conditioning. *Cognitive Affective & Behavioral Neuroscience, 4*(3), 317–325.

Koenigs, M., Huey, E. D., Raymont, V., Cheon, B., Solomon, J., Wassermann, E. M., & Grafman, J. (2008). Focal brain damage protects against post-traumatic stress disorder in combat veterans. *Nature Neuroscience, 11*(2), 232–237.

Kroes, M. C., Tona, K-D., den Ouden, H. E. M., Vogel, S., van Wingen, G. A., & Fernández, G. (2016). How administration of the beta-blocker propranolol before extinction can prevent the return of fear. *Neuropsychopharmacology Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 41*(6), 1569–1578.

Laurent, V., & Westbrook, R. F. (2009). Inactivation of the infralimbic but not the prelimbic cortex impairs consolidation and retrieval of fear extinction. *Learning and Memory, 16*(9), 520–529.

Li, J., Chen, W., Caoyang, J., Wu, W., Jie, J., Xu, L., & Zheng, X. (2017). Moderate partially reduplicated conditioned stimuli as retrieval cue can increase effect on preventing relapse of fear to compound stimuli. *Frontiers in Human Neuroscience, 11*, 575.

Li, S. S. Y., & Mcnally, G. P. (2014). The conditions that promote fear learning: Prediction error and Pavlovian fear conditioning. *Neurobiology of Learning and Memory, 108*(1), 14–21.

Liu, J., Zhao, L., Xue, Y., Shi, J., Suo, L., Luo, Y., ... Lu, L. (2014). An unconditioned stimulus retrieval extinction procedure to prevent the return of fear memory. *Biological Psychiatry, 76*(11), 895–901.

Medford, N., & Critchley, H. D. (2010). Conjoint activity of anterior insular and anterior cingulate cortex: awareness and response. *Brain Structure & Function, 214*(5–6), 535–549.

Milad, M. R., Pitman, R. K., Ellis, C. B., Gold, A. L., Shin, L. M., Lasko, N. B., ... Rauch, S. L. (2009). Neurobiological basis of failure to recall extinction memory in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry, 66*(12), 1075–1082.

Milad, M. R., & Quirk, G. J. (2002). Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature, 420*(6911), 70–74.

Milad, M. R., Wright, C. I., Orr, S. P., Pitman, R. K., Quirk, G. J., & Rauch, S. L. (2007). Recall of fear extinction in humans activates the ventromedial prefrontal cortex and hippocampus in concert. *Biological Psychiatry, 62*(5), 446–454.

Monfils, M. H., Cowansage, K. K., Klann, E., & Ledoux, J. E. (2009). Extinction-reconsolidation boundaries: Key to persistent attenuation of fear memories. *Science, 324*(5929), 951–955.

Morris, J. S., Friston, K. J., Büchel, C., Frith, C. D., Young, A. W., Calder, A. J., & Dolan, R. J. (1998). A neuromodulatory role for the human amygdala in processing emotional facial expressions. *Brain, 121*(1), 47–57.

Myers, K. M., & Davis, M. (2002). Behavioral and neural analysis of extinction. *Neuron, 36*(4), 567–584.

Nader, K. (2003). Memory traces unbound. *Trends in Neurosciences, 26*(2), 65–72.

Nader, K., Schafe, G. E., & Doux, J. E. (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature, 406*(6797), 722–726.

Orsini, C. A., & Maren, S. (2012). Neural and cellular mechanisms of fear and extinction memory formation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 36*(7), 1773–1802.

Oyarzún, J. P., Lopez-barroso, D., Fuentemilla, L., Cucurell, D., Pedraza, C., Rodriguez-fornells, A., & Diego-balaguer, R. D. (2012). Updating fearful memories with extinction training during reconsolidation: A human study using auditory aversive stimuli. *Plos One, 7*(6), e38849.

Penzo, M. A., Robert, V., Tucciarone, J., De Bundel, D., Wang, M., Van Aelst, L., ... Li, B. (2015). The paraventricular thalamus controls a central amygdala fear circuit. *Nature*, *519*(7544), 455–459.

Phelps, E. A., Delgado, M. R., Nearing, K. I., & Ledoux, J. E. (2004). Extinction learning in humans: Role of the amygdala and vmPFC. *Neuron, 43*(6), 897–905.

Quirk, G. J., Russo, G. K., Barron, J. L., & Lebron, K. (2000). The role of ventromedial prefrontal cortex in the recovery of extinguished fear. *Journal of Neuroscience, 20*(16), 6225–6231.

Reichelt, A. C., & Lee, J. L. C. (2013). Memory

reconsolidation in aversive and appetitive settings. *Frontiers in Behavioral Neuroscience, 7*(7), 118.

Rescorla, R. A., & Wagner, A. R. (1972). *A theory of Pavlovian conditioning: The effectiveness of reinforcement and non-reinforcement.* Paper presented at the Classical Conditioning Ii: Current Theory & Research In: Black Ah, Prokasy Wf.

Sara, S. J. (2000). Retrieval and reconsolidation: Toward a neurobiology of remembering. *Learning & Memory, 7*(2), 73–84.

Schiller, D., Kanen, J. W., Ledoux, J. E., Monfils, M-H., & Phelps, E. A. (2013). Extinction during reconsolidation of threat memory diminishes prefrontal cortex involvement. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 110*(50), 20040–20045.

Schiller, D., Levy, I., Niv, Y., Ledoux, J. E., & Phelps, E. A. (2008). From fear to safety and back: reversal of fear in the human brain. *Journal of Neuroscience, 28*(45), 11517.

Schiller, D., Monfils, M., Raio, C. M., Johnson, D. C., Ledoux, J. E., & Phelps, E. A. (2010). Preventing the return of fear in humans using reconsolidation update mechanisms. *Nature, 463*(7277), 49.

Sehlmeyer, C., Dannlowski, U., Schöning, S., Kugel, H., Pyka, M., Pfleiderer, B., ... Konrad, C. (2011). Neural correlates of trait anxiety in fear extinction. *Psychological Medicine, 41*(4), 789–798.

Sehlmeyer, C., Schöning, S., Zwitserlood, P., Pfleiderer, B., Kircher, T., Arolt, V., & Konrad, C. (2009). Human fear conditioning and extinction in neuroimaging: A systematic review. *Plos One, 4*(6), e5865.

Sevenster, D., Beckers, T., & Kindt, M. (2013). Prediction error governs pharmacologically induced amnesia for learned fear. *Science, 339*(6121), 830–833.

Soeter, M., & Kindt, M. (2015). An abrupt transformation of phobic behavior after a post-retrieval amnesic agent. *Biological Psychiatry, 78*(12), 880–886.

Tovote, P., Fadok, J. P., & Lüthi, A. (2015). Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nature Reviews Neuroscience, 16*(6), 317–331.

Xue, Y-X., Deng, J-H., Chen, Y-Y., Zhang, L-B., Wu, P., Huang, G-D., ... Lu, L (2017). Effect of selective inhibition of reactivated nicotine-associated memories with propranolol on nicotine craving. *Jama Psychiatry, 74*(3), 224–232.

Xue, Y-X., Luo, Y-X., Wu, P., Shi, H-S., Xue, L-F., Chen, C., ... Lu, L. (2012). A memory retrieval-extinction procedure to prevent drug craving and relapse. *Science, 336*(6078), 241–245.

Zeng, X-X., Du, J., Zhuang, C-Q., Zhang, J-H., Jia, Y-L., & Zheng, X-F. (2014). Unconditioned stimulus revaluation to promote conditioned fear extinction in the memory reconsolidation window. *Plos One, 9*(7), e101589.

The effect of retrieval intervention paradigm to conditioned fear extinction and its neural mechanism

CAOYANG Jingwen; LI Junjiao; CHEN Wei; YANG Yong; HU Yanjian; ZHENG Xifu

(*School of Psychology*, *South China Normal University, Guangzhou* 510631, *China*)

(*Center for Studies of Psychological Application, South China Normal University, Guangzhou* 510631, *China*)

(*Guangdong Key Laboratory of Mental Health and Cognitive Science, Guangzhou* 510631, *China*)

Abstract: The memory reconsolidation theory holds that consolidated memories can be reactivated into an unstable state again, which is called the reconsolidation process. During this period, the activated memories are susceptive to new information and therefore, the interruption of it can update or eliminate original memories. Behavioral or pharmacological interventions after memory reactivation are proved to be an effective way to extinguish fear memories and prevent relapse. The behavioral intervention, which is the so-called retrieval-extinction paradigm can eliminate conditioned fear through applying extinction training during the reconsolidation time window. The neural mechanisms of this effect, however, are still largely unknown. Based on reviewing present studies in animals and humans, we concluded the critical brain areas which were proved to be playing an important part in retrieval extinction process and their effect mechanisms, including hippocampus, prefrontal cortex and amygdala. Furthermore, we summarized the controversial points in theories and manipulations in order to provide insights for future explorations.

Key words: conditioned fear; reconsolidation; retrieval intervention